

米非司酮与氨甲喋呤配合中药治疗 异位妊娠的临床观察

苏 莹 孙 琰 马 兰 张素仙

内容提要 目的 将两种不同药物治疗异位妊娠的方法进行比较,以寻找一种简捷、有效、副作用小的方法。方法 将 114 例异位妊娠患者分为口服米非司酮组(A 组)56 例,肌肉注射氨甲喋呤(MTX)组(B 组)58 例,两组均加服中药,观察比较疗效。结果 治疗成功率 A 组为 82.14%,B 组为 70.69%,差异无显著性($P>0.05$)。治疗成功所需时间 A 组为(14.54 ± 5.87)天,B 组为(9.00 ± 5.09)天,两组比较差异有显著性意义($P<0.01$)。两组在恶心、呕吐、腹泻、肝功能异常及白细胞降低等副反应方面差异无显著性($P>0.05$)。而月经复潮时间 A 组为(43.43 ± 1.77)天,B 组为(38.38 ± 1.13)天,两组比较差异有显著性($P<0.05$)。结论 米非司酮与氨甲喋呤配伍中药治疗异位妊娠两者疗效相似,而后者显效更快,致月经延迟的副作用较轻。

关键词 异位妊娠 米非司酮 氨甲喋呤

Observation on Treatment of Ectopic Pregnancy by Combination Therapy of Chinese Herbal Medicine with Mifepristone or Methotrexate SU Ying, SUN Yan, MA Lan, et al *The Second Affiliated Hospital to Kunming Medical College, Kunming (650101)*

Objective: To find a simpler, effectiver with less side-effect method for treatment of ectopic pregnancy.

Methods: One hundred and fourteen patients of ectopic pregnancy were divided into two groups, the 56 patients in Group A were treated with Mifepristone and Chinese herbal medicine (CHM), and 58 patients in Group B were treated with Methotrexate and CHM. The therapeutic effect in both groups was observed and compared.

Results: The rate of success in Group A was 82.14% and in Group B 70.69%, comparison between them showed no significance ($P>0.05$). Time for successful treatment was 14.54 ± 5.87 days in Group A and 9.00 ± 5.09 days in Group B, comparison of them showed significant difference ($P<0.01$). Insignificance revealed in comparison between the occurrence of side-effects for the groups, such as nausea, vomiting, diarrhea, liver dysfunction and lowering of white blood cells, but significance was shown in re-menstruation time (43.43 ± 1.77 days vs 38.38 ± 1.13 days, $P<0.05$). **Conclusion:** Treatments of combined CHM with Mifepristone or Methotrexate showed similar therapeutic effect in treating ectopic pregnancy, but the latter showed a quicker initiation and less side-effects in delaying the re-menstruation time.

Key words ectopic pregnancy, Mifepristone, Methotrexate

近年来异位妊娠发病率明显增加,成为危及妇女生命及生殖健康的常见病。对于早期确诊的异位妊娠患者采取药物保守治疗,可免除手术,最大限度地保存患者输卵管的结构和功能,达到保留生育功能的目的,尤其适用于年轻有生育要求的妇女。我院 1995 年 10 月~2001 年 8 月行药物治疗异位妊娠共 114 例,获得较好疗效,现报道如下。

临 床 资 料

1 诊断标准 (1)停经或和阴道不规则出血伴腹痛。(2)妇科检查一侧附件区增厚或触及包块、压痛。(3)B 超显示一侧附件区有囊性或囊实混合性包块,子宫直肠陷凹有少量积液。(4)血绒毛膜促性腺激素(HCG) $\geq 3.1 \mu\text{g/L}$ (正常值 $<3.1 \mu\text{g/L}$)或尿 HCG 阳性。

2 资料 114 例患者均根据上述 4 条确诊为异位妊娠,无或有少量内出血,生命体征正常,外周血白细胞(WBC) $\geq 4.0 \times 10^9/\text{L}$,血小板(PLT) $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 。114 例分为米非司酮(A)组 56 例及氨甲喋呤(B)

组 58 例。A 组 56 例, 年龄 18~42 岁, 平均(26.91 ± 9.95)岁。未婚 11 例, 未育 38 例; 有停经史者 44 例, 时间 30~70 天, 平均(48.69 ± 12.80)天; 有不规则阴道出血者 38 例, 出血时间 5~39 天; 下腹痛者 40 例。妇科检查: 一侧附件区触及直径 2~5cm[平均(3.79 ± 1.28)cm]包块者 36 例。B 超探查一侧附件区有 1.0~5.9cm 包块者 48 例, 5 例包块内见胚芽结构, 子宫直肠陷凹有积液 0.9~6.0cm 者 25 例。血 β -HCG 3.1~46.0 $\mu\text{g/L}$ 平均(14.26 ± 10.96) $\mu\text{g/L}$ 者 46 例。行诊断性刮宫者 26 例, 病理检查见子宫内膜呈 A—S 反应者 13 例。B 组 58 例, 年龄 18~46 岁, 平均(25.06 ± 5.79)岁。未婚 15 例, 未育 32 例。有停经史者 41 例, 时间 32~77 天, 平均(46.72 ± 5.94)天; 有不规则阴道出血者 41 例, 出血时间 2~42 天; 下腹痛者 41 例。妇科检查: 一侧附件区触及直径 2~5cm[平均(3.65 ± 1.32)cm]包块者 40 例。B 超探查一侧附件区有 1.0~6.2cm 包块者 47 例, 7 例包块内见胚芽结构, 子宫直肠陷凹有积液 1.0~7.5cm 者 27 例。血 β -HCG 3.1~49.5 $\mu\text{g/L}$ 平均(9.02 ± 5.75) $\mu\text{g/L}$ 者 54 例。行诊断性刮宫者 24 例, 病理检查见子宫内膜呈 A—S 反应者 10 例。两组临床指标比较见表 1, 差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	停经天数	包块大小(cm)	β -HCG($\mu\text{g/L}$)
A	56	26.91 ± 9.95	48.69 ± 12.80	3.79 ± 1.28	14.26 ± 10.96
B	58	25.06 ± 5.79	46.72 ± 5.94	3.65 ± 1.32	9.02 ± 5.75

方 法

1 治疗方法 将研究对象按入院顺序随机分为两组: A 组 56 例, 口服米非司酮(上海华联制药有限公司生产, 批号 950605, 010503), 第 1、2、3 天剂量分别为 300、150、150mg, 服药前后 2h 空腹, 服 3 天停药; B 组 58 例, 给予氨甲喋呤(MTX, 上海华联制药有限公司生产, 批号 950705, 010306), 第 1 次按 50mg/m² 计算, 行深部肌肉注射, 若 5~7 天后血 β -HCG 仍上升或下降率 < 20%, 包块未增大者, 再给予 MTX 50mg 深部肌肉注射 1 次, 一般总量在 120~130mg。两组均于治疗开始加服中药异位妊娠方, 主方为: 丹参 9~15g 赤芍 6~9g 乳香 3~6g 没药 3~6g 桃仁 6~9g。病情不稳定者(即患者感腹隐痛, 有阵发性加重表现, 腹部压痛, 血 β -HCG 有升高趋势, B 超显示附件包块有长大倾向者)加用牛膝 15g、天花粉 10g、当归 20g。病情稳定者(即患者腹痛消失, 腹部压痛不明显, 血 β -HCG 下降, B 超显示附件包块无增大或缩小者)

改加三棱 3~6g、莪术 3~6g、炙甘草 6g。每天 1 剂, 水煎服, 日服 3 次, 连服 1~2 周。

2 观察方法 用药后嘱患者卧床休息、保持大便通畅、避免增加腹压, 密切观察腹痛、阴道出血、体征变化及药物毒副反应。每 3 天检测血 β -HCG 1 次, 每周查外周血 WBC、PLT、肝肾功能 1 次, 直至血 β -HCG 降至正常或接近正常, 患者症状消失后出院。治疗无效者转手术治疗。包块未消者每 1~2 周随访 1 次, 余病例 2~4 周随访 1 次。

3 统计学方法 两组均数比较采用 t 检验, 率的比较采用校正 χ^2 检验、校正 u 检验及零反应数据的统计处理。

结 果

1 疗效评定标准 治疗后患者腹痛消失, 阴道出血明显减少或停止, 妇科检查及 B 超检查附件包块无增大或缩小, 血 β -HCG 降至正常或接近正常为治疗成功。下列任何一项成立为治疗失败: (1) 血 β -HCG 持续不降或上升、包块增大; (2) 治疗过程中出现腹痛加剧、有内出血征象而改行手术治疗者。

2 疗效 两组成功率比较: A 组为 82.14%(46/56 例), B 组为 70.69%(41/58 例), 差异无显著性 ($P > 0.05$); 治疗成功所需时间 A 组为(14.54 ± 5.87)天, B 组为(9.00 ± 5.09)天, 两组比较差异有显著性 ($P < 0.01$)。

两组均未出现严重副反应, 仅少数有轻~中度恶心、呕吐、腹泻、肝功能示谷丙转氨酶及间接胆红素升高、WBC 下降, 两组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。两组月经复潮时间 A 组为(43.43 ± 1.77)天, B 组为(38.38 ± 1.13)天, 两组比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。

3 随访情况 两组治疗成功的 61 例有包块患者, 其包块消失时间比较见表 2, 两组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。随访病例 A 组为 32 例, B 组为 38 例, 随访期 1~6 月, 于治疗后 4~6 个月行子宫输卵管碘油造影者, A 组为 3 例, 2 例示患侧输卵管通畅, 1 例不通; B 组为 7 例, 4 例示患侧输卵管通畅, 2 例通而不畅, 1 例不通。

表 2 两组治疗后包块消失时间比较 (例)

组别	有包块 例数	包块消失					
		≤2 周	≤3 周	≤4 周	≤2 月	≤3 月	失访
A	28	4	6	5	5	4	4
B	33	6	7	3	8	3	6

讨 论

1 药物的作用机理 米非司酮是一种强效抗孕激素药物,能抑制孕酮活性,致使绒毛组织发生退变,蜕膜组织发生萎缩坏死,导致胚胎死亡⁽¹⁾。但该药的远期毒副反应还有待进一步观察了解。

MTX 是一种叶酸拮抗剂,可干扰 DNA、RNA 及蛋白质的合成和胚胎滋养细胞分裂,以致胚胎坏死。MTX 治疗的安全性已通过大剂量治疗妊娠滋养细胞肿瘤而得到证实,它不诱发其他肿瘤,也不致增加以后的妊娠流产率和畸胎率,对娩出胎儿的智力和体格发育均无不良影响⁽²⁾。

两药通过不同作用机理,达到了阻止胚胎发育,进而坏死、吸收的相同目的。在此基础上加中药,主要是根据中医辨证论治的原则进行选药配方,异位妊娠患者经过米非司酮或 MTX 杀胚胎治疗后,正气受损、血脉运行不畅,中药治则应扶正补气、活血祛瘀、破消积、行气通滞、祛腐生肌,以达到调畅气血、阴平阳秘、促进患者康复的目的。

2 两药治疗成功率相似,而治疗成功所需时间 B 组少于 A 组($P < 0.01$),说明 MTX 能更为迅捷地发挥杀胚作用。

3 月经复潮时间 A 组长于 B 组($P < 0.05$)。钟惠芳等研究发现⁽³⁾,口服米非司酮后,黄体生成激素升高,孕激素(P)下降,说明在缺乏内源性 P 时,该药可诱发一种无周期性激素模式,导致排卵暂时停止,此时

通过非竞争性抗雌激素作用,破坏了下丘脑-垂体-靶腺轴,诱发闭经。

4 本组病例由于随访时间较短,对于治疗后患者输卵管通畅情况、宫内妊娠或再次异位妊娠的发生情况观察不够。据报道首次异位妊娠后约有 1/3 的患者可再次发生异位妊娠,治疗时保留输卵管者,可增加重复异位妊娠的发生率⁽⁴⁾。故必须加强治愈后的随访工作,对无生育要求者应嘱其长期避孕;对有生育要求,特别是包块未消失者,应每月行盆腔检查及 B 超检查,以了解包块是否吸收。若包块吸收后,应行子宫输卵管碘油造影了解输卵管通畅情况,以决定是否进一步治疗及是否解除避孕。

总之,通过本组病例研究显示,米非司酮与氨甲喋呤分别配伍中药治疗异位妊娠有异曲同工之效,但后者具有显效更快、毒副反应轻的优势,值得推广应用。

参 考 文 献

1. 李卓华,全松.米非司酮联合氨甲喋呤治疗输卵管异位妊娠.广东医学 2001 22(1):81—82.
2. 卞度宏.异位妊娠的非手术治疗进展.中国实用妇科与产科杂志 2000 16(4):201—203.
3. 钟惠芳,胡象莲.米非司酮治疗子宫肌瘤的效果观察.实用妇产科杂志 1997 13(3):148—149.
4. 宋殿荣,钱丽娟,翟瞻黎.输卵管妊娠发生的危险因素.中华妇产科杂志 1998 33(5):311—313.

(收稿 2001-10-08 修回 2002-01-15)

举办全国中医中西医结合肿瘤提高班的通知

由国家中医药管理局全国中医肿瘤治疗中心、中国中西医结合学会肿瘤专业委员会联合举办的“全国中医中西医结合肿瘤提高班”,将于 2002 年 10 月在北京正式开班,该提高班属于国家级继续教育项目,学员学习结束可取得国家级 I 类学分 24 分,该班聘请全国中西医界肿瘤专家等授课。

1 授课内容 恶性肿瘤综合治疗及各种疗法的新进展(包括生物靶向药物新进展、生物全息胚学说、治疗癌症新战略及肺癌、胃肠癌、乳腺癌等常见肿瘤的中西医治疗),目的在于提高中高级中西医肿瘤医师的专科水平和扩大知识范围。

2 授课时间地点 2002 年 10 月 21~26 日,中国中医研究院广安门医院多功能厅。

3 学员对象 主治医师以上的中、西医师。

4 学费 500 元,食宿统一安排,费用自理。

5 报到时间地点 2002 年 10 月 20 日,地点另行通知。

6 本学期学习班时间定在“第九次全国中西医结合肿瘤学术研讨会”后举行,凡参加本次学习班学员可免费列席该会议。

凡欲参加学习班者请于 2002 年 7 月 31 日前报名,将姓名、职称、单位、地址、邮编、联系电话寄至北京中国中医研究院广安门医院肿瘤科祁鑫收(邮编 100053);联系电话:010-88001192,010-88001340(Fax)。E-mail: